UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 71

FACULTÉ DE MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'IMMUNITÉ VACCINALE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Juillet 1914

PAR

Marcel GIRAUD

Né à Montpellier (Hérault), le 3 juillet 1890

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse — BOSC, professeur, *Président.*
GRANEL, professeur.
MASSABUAU, agrégé.
EUZIERE, agrégé.
Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1914

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'IMMUNITÉ VACCINALE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 71

FACULTÉ DE MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'IMMUNITÉ VACCINALE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Juillet 1914

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Marcel GIRAUD

Né à Montpellier (Hérault), le 3 juillet 1890

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse { BOSC, professeur, *Président.* / GRANEL, professeur. / MASSABUAU, agrégé. / EUZIERE, agrégé. } *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✻)	DOYEN.
SARDA	ASSESSEUR.
IZARD	SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique chirurgicale	MM. TEDENAT (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✻).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✻)
Clinique ophtalmologique	TRUC (O ✻).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL (✻).
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H).
Clinique médicale	RAUZIER (✻).
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Anatomie pathologique	N...

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✻), HAMELIN (✻), GRASSET (O ✻).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique	MM. DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	VEDEL, agr. l. (ch. de c.)
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, a.l. (ch. de c.)
Clinique annexe des maladies des vieillards	EUZIERE, agrégé.
Accouchements	P. DELMAS, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. RIMBAUD.
GRYNFELTT.	DEBRIEN.	ROGER.
LAGRIFFOUL.	P. DELMAS.	ETIENNE.
LEENHARDT.	MASSABUAU.	LISBONNE.
GAUSSEL.	EUZIERE.	MARQUÈS, ch. des F.
RICHE.	J. DELMAS.	

Examinateurs de la thèse ;

MM. BOSC, professeur, *présid.*	MM. MASSABUAU, *agrégé.*
GRANEL, professeur.	EUZIERE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON ARRIÈRE GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR FRANÇOIS-GASPARD BEAUCLAIR

DE CLERMONT-L'HÉRAULT

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-ONCLE

LE DOCTEUR ADOLPHE BEAUCLAIR

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE LYON

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE SI REGRETTÉ

CHARLES GIRAUD

M. GIRAUD.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de ma bien vive et profonde affection.

A MA BIEN-AIMÉE SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

M. GIRAUD.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR BOSC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES

A MONSIEUR LE DOCTEUR GRANEL

PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE ET D'HISTOIRE NATURELLE MÉDICALE

DIRECTEUR DU JARDIN DES PLANTES

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

MASSABUAU ET EUZIÈRE

M. GIRAUD.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'IMMUNITÉ VACCINALE

INTRODUCTION

Depuis quelques années, la question de l'immunité vaccinale est à l'ordre du jour. Après les travaux de Jenner, l'on savait que l'inoculation cutanée de pulpe vaccinale conférait l'immunité. Ce n'est qu'un siècle plus tard, que Chauveau reprit l'étude de l'immunité au point de vue expérimental. Depuis lors, les différents problèmes que comportent cette question ont été l'objet de nombreuses recherches. Le degré d'immunité, les diverses méthodes pour l'acquérir, le problème de l'immunité passive permettant d'espérer la réalisation de la sérothérapie antivariolique, ont été, tant en France qu'à l'étranger, très étudiés.

Les résultats obtenus par les auteurs sont très divergents et la qustion est encore loin d'être résolue.

Nous tenons tout d'abord à remercier M. le professeur Bosc des conseils éclairés et affectueux qu'il n'a cessé de nous prodiguer durant notre scolarité. Nous n'oublierons

jamais la sollicitude constante qu'il nous a témoignée pendans nos études; nous lui sommes particulièrement reconnaissant de nous avoir inspiré notre sujet de thèse et d'avoir bien voulu mettre son laboratoire à notre disposition pour mener à bien ce modeste travail.

Notre reconnaissance va aussi au père de notre meilleur ami d'enfance si vivement regretté, dont le souvenir ému ne s'effacera jamais en nous, à M. le professeur Granel, pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et dont il vient de nous donner une nouvelle preuve en nous faisant l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Nous remercions sincèrement M. le professeur agrégé Massabuau de sa bienveillante sympathie et d'avoir bien voulu accepter d'être également juge de notre thèse.

Nous avons un souvenir tout particulièrement reconnaissant à nos maîtres des conférences d'internat, à M. le professeur agrégé Euzière, qui a été pour nous le meilleur des maîtres, et dont l'enseignement nous a été si utile pendant le cours de nos études.

Que MM. les professeurs agrégés Riche et Etienne reçoivent eux aussi l'hommage de notre très sincère et bien vive reconnaissance.

Avant d'aborder l'étude de l'immunité vaccinale, nous étudierons dans un chapitre, aussi court que possible, le siège et la dissémination du virus dans l'organisme. Cette étude pathogénique est rendue nécessaire pour plusieurs raisons. Il est utile, pour le mécanisme de l'immunité, de connaître l'évolution générale du parasite, évolution encore fort discutée. Il est peut-être d'une plus grande importance de connaître exactement son évolution locale.

Comme nous le verrons plus loin, le lapin n'est pas un très bon vaccinifère; les lésions macroscopiques produites

par l'inoculation cutanée de virus vaccinal ne sont pas souvent caractéristiques. Les pustules, dans bien des cas, sont loin d'être nettes. On assiste, même après des primo-vaccinations, à des réactions atypiques. Il est nécessaire de pratiquer souvent des examens histologiques pour fixer exactement la nature de ces réactions; la recherche des corps de Guarnieri, en particulier, est de grande importance pour fixer le diagnostic. On risquerait sans cela des erreurs qui pourraient fausser le résultat de toutes les expériences.

Nous étudierons ensuite successivement dans les chapitres suivants l'immunité active, l'immunité passive et le mécanisme de l'immunité. Dans une autre partie, nous consacrerons quelques lignes à la question si importante actuellement des revaccinations, de l'alergie vaccinale, Enfin, dans une dernière partie, nous résumerons nos expériences personnelles.

CHAPITRE PREMIER

SIEGE ET DISSEMINATION DU VIRUS VACCINAL DANS L'ORGANISME. — PATHOGENIE

L'inoculation cutanée de virus vaccinal produit une éruption localisée au point d'inoculation.

Les lésions éruptives passent par les stades de macule, papule, vésicule, pour aboutir au stade terminal: la pustule. Elles se terminent par un stade de dessiccation ou de cicatrisation. Chez l'enfant, l'évolution s'accomplit telle que nous venons de la décrire; il en est de même chez les équidés et les bovidés. Mais chez quelques espèces, le lapin en particulier, les lésions sont loin d'être aussi caractéristiques.

De plus, dans les cas de revaccination, il se produit des réactions avortées qui n'aboutissent pas à la pustule, qui s'arrêtent à des stades intermédiaires, souvent difficiles à différencier des réactions dues au simple traumatisme. Les lésions histologiques occupent l'épiderme, les cellules de la couche de Malpighi se ramollissent et subissent la transformation vacuolaire. On peut y décrire trois zones: une zone centrale de nécrose; une zone moyenne avec

cellules en tuméfaction trouble; une zone périphérique ou d'irritation au niveau de laquelle on observe la multiplication des noyaux des cellules.

Guarnieri a décrit des inclusions intracellulaires, perinucléaires, très nettes après coloration au Giemsa. L'accord est loin d'être fait sur la nature de ces corpuscules; mais leur valeur pathognomonique est admise par tous les auteurs.

Généralisation du virus. — De ce que le virus vaccinal a une prédilection marquée pour le revêtement cutané, s'ensuit-il qu'il reste localisé, qu'on ne puisse le retrouver en d'autres points de l'organisme? Les auteurs sont très partagés sur ce point.

« Le virus est localisé au niveau des pustules et le ganglion vaccinal hypertrophié est même dépourvu de virulence. » (Borrel.) Halberstaedter et Prowazeck n'ont pas pu s'assurer chez le singe de généralisation du virus. Paschen a eu des résultats négatifs avec du suc de rates, de glandes bronchiales, médiastinales et supramammaires.

Süpple conclut ainsi de ses expériences sur le lapin: « Mes essais démontrent que le parasite inoculé localement ne passe pas dans la circulation générale ». Jôrgens, Hauser, Nobl, Ohlz, Hauland n'eurent que des insuccès.

Par contre, Reiter et Pfeiffer ont obtenu des pustules avec du sang d'enfants et de veaux vaccinés sur de grands espaces de contact. Pour Frosh, le virus circule un certain temps dans le corps du veau; il a pu vacciner avec des extraits de rate, de foie et de moelle osseuse. Mulas a pu vacciner avec des extraits de rate et de reins d'animaux vaccinés à la peau et à la cornée; la trituration extrêmement fine des organes est d'une grande importance. Il a même retrouvé le virus atténué dans des filtrats de rein

d'animaux inoculés avec un premier filtrat de reins, mais il n'a pu le retrouver dans le sang. Casagrandi a trouvé le virus vaccinal dans la moelle osseuse de lapins vaccinés à la peau et à la cornée. Le même auteur, expérimentant sur des poulets, a trouvé le virus dans différents organes après vaccination cutanée. Il établit ainsi l'échelle des organes qui renferment le plus ordinairement le virus: poumon, cœur, rein, rate, foie, moelle osseuse et cerveau.

Le virus passe en très petite quantité dans le sang et y séjourne peu de temps (quelques heures après injection intraveineuse), (Prowazeck et Jamamoto).

On peut le retrouver en petite quantité et presque entièrement dépourvu de virulence au niveau des divers organes, par suite de sa nature intra-cellulaire; la trituration extrêmement fine des organes est nécessaire pour le mettre en évidence (Mulas).

Pathogénie. — Le peu de virulence du sang, de la lymphe et des parenchymes montre bien que le virus vaccinal ne cultive pas dans ces millieux. La vaccine ne cultive que dans le derme, les voies lymphatiques et sanguines servant simplement de réactions. La vaccine est une épithéliose.

Quand le virus a été introduit par inoculation cutanée, il est en partie absorbé, pris par les lymphatiques, et de là va dans le sang; il est ensuite ramené à la peau à l'état de dilution extrême. Le virus qui n'a pas été absorbé reste dans le tissu cutané, y cultive (culture caractérisée cliniquement par l'apparition de pustules); cette culture locale crée l'immunité avant que le virus absorbé ait déterminé l'éruption généralisée. « Au moment où cette éruption généralisée pourrait se développer, la peau, en raison de l'immunité créée dès le cinquième jour par le travail local

de vaccination, n'est plus apte à la pustulation vaccinale ». (Chauveau.)

Si l'on excise chez le cheval un lambeau de peau inoculé, 20 heures après l'inoculation, on voit survenir 15 à 20 jours après un horse-pox généralisé. De même, l'injection intra-veineuse de virus vaccinal produit une éruption généralisée. Pour que la vaccine générale se développe, il faut que le virus inoculé pénètre dans l'économie sans passer par la membrane, qui constitue le siège anatomique de la pustule vaccinale, c'est-à-dire par la peau. Cette loi se vérifie dans toutes les conditions possibles (Chauveau).

Chez les autres animaux d'expériences, beaucoup moins réceptifs que les équidés vis-à-vis du virus vaccinal, l'inoculation directe de ce virus entraîne l'immunité sans lésions. Le virus est ramené à la peau dans un état tel de dilution qu'il ne peut pénétrer dans les cellules pour y cultiver et amener la pustulation. Mais si par un procédé mécanique on ouvre les cellules, le virus y pénètre et la pustulation se produit. C'est ainsi que chez le lapin, si on irrite la peau par rasage ou papier de verre, quelques heures après une injection intra-veineuse de virus vaccinal, on voit la région ainsi irritée se couvrir de pustules; l'inoculation de ces pustules a montré qu'il s'agissait vraiment d'une vaccine.

Ces faits nous permettent d'expliquer les diverses modalités cliniques.

Chez le cheval, l'inoculation s'opère souvent par des voies autres que la voie cutanée, et l'éruption généralisée se produit.

Chez la vache et les autres animaux d'expérience, il n'y a qu'une éruption locale, parce que, chez ces animaux, les cellules du revêtement cutané offrent une plus grande ré-

sistance à la pénétration du virus et l'éruption locale est seule observée.

Chez l'enfant vacciné sous-épidermiquement ,l'on n'observe qu'une éruption locale. Mais dans certains cas, l'immunité produite par la culture locale, qui est toujours assez tardive (dixième jour), est plus retardée pour des causes encore inconnues, et, le virus, en circulation dans le sang peut produire une éruption généralisée avant que l'immunité générale, résultat de la culture locale, soit constituée.

CHAPITRE II

IMMUNITE PASSIVE

En 1877, Maurice Raynaud tentait d'immuniser des enfants non vaccinés par injection sous-cutanée de sang pris à des vaccinifères dont la date de vaccination variait de un jour à six semaines. Il n'obtint ni vaccination sur place ni immunité ultérieure. Il réussit cependant à immuniser une génisse par transfusion de 250 grammes de sang pris à une génisse vaccinée depuis six jours; soixante inoculations, quatorze jours après demeurèrent stériles. Mais il reconnaît lui-même qu'il ne s'était pas assez mis en garde contre les inoculations accidentelles de vaccin. Un an après, à la suite de nouvelles expériences, il conclut ainsi: « De quantités notables de sang (250 gr. à 500 gr.) peuvent être transfusées d'un animal vaccinifère à un animal non vacciné sans qu'il se produise ni éruption spécifique, ni immunité, mais il n'est pas impossible qu'exceptionnellement, soit dans des conditions de virulence extrême, soit avec une très grande quantité de sang, la transfusion produise d'emblée l'immunité chez l'animal récepteur ».

La même année, Chauveau ne put immuniser un cheval jeune par injection de 1.000 grammes de sang pris à un

cheval en pleine éruption de horse-pox. D'après cet auteur, cela ne prouve pas que le virus n'existe pas dans le sang mais qu'il y est en si petite quantité que 1.000 grammes de sang ne contiennent pas assez de substance virulente pour infecter un sujet sain.

Strauss, Chambon et Ménard, en 1890, purent immuniser des veaux par injection de 4, 5, 6 kilos de sang pris au sixième jour de vaccination en pleine éruption.

Jusqu'à cette époque, ces divers auteurs pensaient pouvoir conférer l'immunité par injection soit de corps microbiens comme Raynaud et Chauveau, soit de produits microbiens solubles comme Strauss, Chambon et Ménard. A la suite de la découverte des propriétés thérapeutiques des divers sérums d'animaux immunisés contre certaines maladies contagieuses, Béclère, Chambon et Ménard, en 1896, effectuèrent les premiers essais de véritable immunisation passive. Ils ne tentèrent plus d'immuniser par l'injection de microbes ou de produits microbiens solubles pris dans le sang d'un animal infecté, ce qui était une forme de vaccination intraveineuse; mais ils essayèrent de réaliser l'immunité véritable passive par l'injection à un organisme sain de produits antimicrobiens pris à un organisme immunisé. A l'inverse des premiers auteurs qui recueillaient le sang de génisse au sixième jour de vaccination, en pleine période éruptive, ils ne prirent le sang des animaux vaccinés qu'un certain nombre de jours après la fin de la période virulente, c'est-à-dire après que les pustules ont cessé de contenir une lymphe inoculable.

Ces auteurs sont arrivés aux conclusions suivantes : « Le sérum de génisse vaccinée recueilli hors de la période virulente ou quelques semaines après la dessiccation est doué de propriétés immunisantes préventives et curatives. Ces propriétés sont assez faibles. De grandes quantités de

sérum (2 litres) sont nécessaires pour atténuer l'éruption.

L'immunité totale n'a jamais pu être obtenue sauf un cas douteux. L'action préventive est plus marquée que l'action curative : quarante-huit heures après la vaccination, l'injection de sérum n'agit déjà plus. Cette action immunisante, comme dans tous les cas d'immunisation passive, s'établit très rapidement, mais disparaît de même. Elle est obtenue à la suite de vaccination cutanée et sous-cutanée.

Vers la même époque, beaucoup d'auteurs expérimentant sur cette question n'avaient eu que des insuccès. Kramer et Boyce, en 1893, firent à des veaux une série d'injections de sérum immunisant à la dose de 3 grammes à 18 grammes par kilo et par jour. Les animaux reçurent un total de demi-litre à deux litres et demi de sérum. Vaccinés le même jour ou un jour après la dernière injection, ils présentaient une très belle éruption, sauf l'animal qui avait reçu 10 grammes par kilo. De même Jansen n'eut que des insuccès. Landmann, en 1894, n'obtint pas d'immunité chez des enfants immunisés avec 1/800e de leur poids de sérum de veau ou d'homme vaccinés. Hannover arrive aux mêmes résultats négatifs.

Beumer et Peiper n'eurent pas d'action immunisante par injection de 30 à 100 grammes à des veaux; ils conclurent, en 1895 « qu'il n'existe aucune matière immunisante dans le sang des veaux vaccinés ou que celle-ci existe en si petite quantité que toute réalisation pratique est interdite ». Rembold put rendre une chèvre réfractaire par injection de 25 cc. de sérum pris à une chèvre vaccinée par trois inoculations successives (deux par scarification et une sous la peau). Cette immunité a duré trois mois. Il est fort probable, connaissant le peu de durée de toute immunisation passive, qu'il y a eu inoculation accidentelle de

virus. Du reste, le même auteur n'obtint aucun résultat chez deux taureaux qui reçurent 50 et 25 cc. de sérum.

Hllava recueille le sang d'un veau vacciné au quatrième jour de l'éruption. Le sérum est immunisant pour l'enfant à la dose de 3 cc. et pour le veau à celle de 25-30 cc.

Les résultats obtenus pendant cette première période de 1892 à 1899 paraissent, à première vue, contradictoires. Pour les uns, Béclère, Chambon et Ménard, le sérum d'animaux vaccinés renferme des substances immunisantes; pour la grande majorité des autres auteurs, le sérum ne contient pas de substances immunisantes ou en infimes quantités. Béclère, Chambon et Ménard n'obtinrent une immunité incomplète que par des quantités considérables de sérum injectées en une seule fois. Parmi les autres auteurs, les uns n'injectaient que des doses relativement faibles de sérum; d'autres laissaient trop de temps entre l'injection et l'inoculation. D'autres enfin (Kramer et Boyce) ont bien injecté des quantités suffisantes de sérum (2 litres et demi) mais en plusieurs injections et nous verrons par les recherches de Camus qu'une seule dose moyenne immunise mieux qu'une série d'injections arrivant même à un total beaucoup plus élevé.

Quelques années plus tard Henseval et Convent reprirent ces expériences et conclurent que le sérum des animaux vaccinés possède un pouvoir préventif notable surtout en injection intraveineuse et intrapéritonéale, mais qu'il apparaissait toujours quelques pustules sur le champ vaccinal. Il possède de même un pouvoir curatif si l'injection a lieu avant l'éruption et en grande quantité; chez le lapin il apparaît dans ce cas une efflorescence papuleuse qui se flétrit rapidement. Camus, expérimentant sur des lapins, a essayé de préciser les conditions de l'immunisation passive. Il n'a jamais pu obtenir d'immunité totale

même avec 20 cc. L'immunité est d'autant plus forte que la quantité injectée est plus considérabe. Une seule injection immunise mieux qu'une série de petites injections. L'action du sérum est immédiate, mais ne dure pas longtemps. Injecté quelques heures avant il agit moins bien qu'au moment même de l'inoculation. Quelques heures après l'injection, le résultat est négatif.

Les conclusions de ces auteurs confirment entièrement les recherches de Béclère, Chambon et Ménard. Elles montrent bien les causes des résultats négatifs obtenus par les autres auteurs.

Le sérum des animaux vaccinés possède donc des propriétés immunisantes appréciables *in vivo*. Ces propriétés sont surtout préventives, mais elles sont assez peu marquées. Elles sont récélables par injection : l'injection intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée permet de les mettre en évidence ; mais elles sont plus marquées par injections intraveineuse ou intrapéritonéale que par voie sous-cutanée.

Les propriétés virulentes du sérum peuvent être mises en évidence *in vitro*. Le mélange à la lymphe vaccinale rend celle-ci inactive.

Les premières expériences à ce sujet datent de Steinberg (1892). En 1899 Béclère, Chambon et Ménard concluaient que le mélange de sérum de génisses vaccinées depuis quinze jours et de lymphe vaccinale rendait celle-ci inactive ; les inoculations restaient stériles ou étaient très atténuées. Martins (1900) reprit ces expériences. Freger, en 1904, conclut qu'un mélange de vaccin et de sérum de lapin immunisé par moitié n'a pas donné de pustules ou quelques pustules avortées. Riesel et Camus arrivent aux mêmes résultats.

Renforcement de l'action virulicide du sérum

Béclère, Chambon et Ménard ont tenté de renforcer l'action antivirulente du sérum par plusieurs inoculations successives. Après une large inoculation cutanée, les génisses recevaient quotidiennement pendant vingt-quatre ou quarante-deux jours des injections sous-cutanées de virus vaccinal. Le sérum ne s'est pas montré plus immunisant que celui des génisses vaccinées uniquement à la peau. Kelsch, en 1907, a remarqué que la durée de la puissance virulicide du sérum variait chez les lapins de dix-sept jours à six mois. Comme ces animaux avaient reçu des différences notables de virus, il en concluait que la durée et l'intensité de la puissance virulente du sérum étaient fonctions de la quantié de virus inoculé. Henseval et Convent reprirent ces expériences et conclurent que la quantité de vaccin inoculé influait grandement sur la puissance antivirulente du sérum et sur sa durée.

Date d'apparition des substances antivirulentes dans le sang

La date d'apparition des substances immunisantes dans le sang est variable suivant les espèces et suivant le mode de vaccination. De toute façon, cette action ne s'établit pas d'emblée; elle s'installe progressivement et n'atteint son maximum que dans quelques jours. D'après Béclère, Chambon et Ménard, chez la génisse, les propriétés antivirulentes commencent à se manifester vers le neuvième jour après l'inoculation cutanée et atteignent leur maxi-

mum vers le douzième et treizième jour. Le singe vacciné sous le derme avec lymphe au 1/10 donne du sérum le dixième jour qui tue le virus en vingt-six jours.

Les substances antivirulentes apparaîtraient en retard de un à deux jours chez le cheval et en avance d'autant chez le cochon par rapport à la génisse. Chez l'homme, la date d'apparition est difficile à préciser. Pour Gastinel et Teissier, elle serait plus précoce chez les animaux vaccinés sous-épidermiquement (six à dix jours) que pour les vaccinations non tégumentaires (dix-huit à vingt-cinq jours).

Durée de l'action antivirulente du sang ou sérum

La persistance de l'action antivirulente du sérum est extrêmement variable. Elle semble fort peu influencée par le mode de vaccination; bien que cependant les expériences sur ce point manquent un peu de précision. La durée est en tous cas moindre que l'immunité cutanée. Chez le singe le sérum n'a plus d'action sur le virus dès le quarante et unième jour. L'immunité du cheval vis-à-vis du horse-pox dure un peu plus d'une année; l'action virulicide du sérum se maintient quelques mois, puis diminue progressivement. A la fin de la première année le sang ne possède plus que des traces de substance antivirulente, alors que l'immunité sous-cutanée persiste encore.

Chez la génisse l'action antivirulente durerait un peu plus que chez le cheval mais toujours moins que l'immunité cutanée. Elle est très variable chez le lapin, de dix-sept jours à six mois, cet animal présentant d'ailleurs de grandes variations individuelles.

Nous voyons donc que l'action immunisante du sérum suit dans ses variations l'immunisation cutanée, mais elle

est plus tardive et disparaît plus rapidement que celle-ci, ceci d'ailleurs n'a rien pour surprendre connaissant l'affinité spéciale du virus pour la peau.

Nature et caractères de substance antivirulente

Le sérum garde pendant très longtemps ses propriétés antivirulentes; il reste actif pendant plus d'un an. Il résiste très bien aux divers agents de destruction. La lumière solaire l'altère très peu; les moisissures et les agents de la putréfaction ne lui enlèvent aucune de ses propriétés; du sérum répandant une odeur infecte s'est montré aussi actif que du sérum frais. Il est thermostabile. Une heure à 70° ne l'altère pas. Desséché il supporte 100° et même davantage. La substance virulicide traverse les filtres mais ne dyalise pas. Elle est précipitée par l'alcool; elle est donc contenue parmi les substances albuminoïdes. Des deux matières albuminoïdes que renferme le sérum, c'est la globuline qui paraît retenir seule la substance antivirulente à l'exclusion de la sérine.

CHAPITRE III

IMMUNITE ACTIVE

Voie cutanée. — Depuis la découverte de Jenner, on sait que toute inoculation cutanée de virus vaccinal rend l'organisme réfractaire vis-à-vis de ce même virus et du virus variolique. Cette immunité est totale, sauf peut-être pour la cornée. Elle s'établit lentement et ne se manifeste que quelques temps après l'inoculation, temps d'ailleurs variable suivant les espèces. Chez l'enfant, l'immunité commence à se manifester vers le cinquième jour; elle n'est complète que le onzième ou douzième jour (Layet). La génisse est immunisée plus rapidement, dès le cinquième jour pour Kelsch; par contre, rien que le treizième jour pour Riesel. Le lapin vacciné par scarifications ou par badigeonnage, suivant le procédé de Calmette et Guérin, est réfractaire dès le sixième jour à toute autre inoculation. Le singe est immunisé entre le cinquième et le dixième jours, suivant les auteurs. La date d'apparition de l'immunité paraît en rapport avec la rapidité de développement des pustules. Chez le lapin, où les pustules apparaissent rapidement (dès le deuxième ou troisième jour) et disparaissent de même, l'immunité est plus rapidement

constituée. L'enfant, au contraire, dont les pustules évoluent beaucoup plus lentement, n'est immunisé que plus tardivement vers le douzième ou treizième jour.

L'immunité, cependant, est complètement indépendante de la pustulation. Si à l'aide d'une lancette ou de nitrate d'argent on détruit chez l'enfant le bouton de vaccine dès qu'il commence à poindre ou le point d'inoculation avant toute apparition de papules, on n'entrave nullement l'immunisation des vaccines. Chez le veau, l'enlèvement des points d'inoculation, 20 heures après, prévient l'éruption vaccinale sans empêcher l'immunité. Certains auteurs, cependant, pensent que l'intervention de la peau par la formation de pustules est nécessaire pour la production de l'immunité (Borrel, Prowazeck et Jamamoto). Nous allons voir cependant que l'inoculation de virus vaccinal immunise quel que soit le mode d'inoculation, sauf peut-être l'inoculation cornéenne.

Voie sous-cutanée. — Frôlich, en 1867, tenta le premier d'immuniser par injection sous-cutanée de vaccine. Chauveau reprit ces expériences en 1877 et arriva aux conclusions suivantes: « Lorsqu'on fait pénétrer le virus par la voie du tissu conjonctif sous-cutané, il manifeste son action par deux effets positifs communs aux trois espèces (homme, bœuf, cheval): il se développe une tuméfaction locale plus ou moins marquée et les sujets acquièrent l'immunité vaccinale absolument comme s'ils avaient subi la vaccination classique. Chez les jeunes sujets de l'espèce chevaline, il survient parfois de magnifiques exanthèmes pustuleux qui ne diffèrent en rien du horse-pox naturel ».

Béclère, Chambon et Ménard ont inoculé 12 génisses par voie sous-cutanée. Ils n'ont constaté qu'une seule fois la tuméfaction locale décrite par Chauveau.

Dans ce cas, par suite d'une erreur de technique, l'inoculation avait été faite plutôt à la face profonde du derme que dans le tissu sous-cutané. Les auteurs attribuent l'absence de tuméfaction locale à l'emploi de lymphe glycérinée dépourvue de tous germes microbiens.

L'immunité était constituée dès le huitième jour. Wilhelm Knôpfelmacher, par injection sous-cutanée de lymphe vaccinale au 1/100e, a obtenu l'immunité. Chez l'homme, pas de fièvre, mais réaction locale de 10 à 12 jours dont l'intensité dépend de la quantité de vaccine injectée. L'infiltrat est une réaction spécifique de l'organisme et non pas une infection secondaire. L'homme et le cheval réagissent toujours par un infiltrat, le lapin et le singe (?) jamais. D'autres auteurs ont aussi obtenu l'immunité par voie sous-cutanée (Nobl, Krauss et Volk, Novotny et Schick). L'injection sous-cutanée de vaccine nous a donné chez le singe une belle tuméfaction qui a disparu en quelques jours sans laisser de trace. L'immunité a été obtenue.

L'inoculation sous-cutanée de vaccin assure donc l'immunité. Chez certaines espèces, homme, cheval et singe, il se produit un infiltrat de dimensions variables, mais qui n'arrive jamais à suppuration. Le cheval présente parfois un véritable horse-pox généralisé. Certains auteurs ont même trouvé des corps de Guarnieri dans le tissu conjonctif (Hückel, Brinchkerhof et Tyzzer). Le lapin et la génisse ne réagissent pas localement. L'immunité, dans ces conditions, apparaît aussi rapidement que par inoculation cutanée, légèrement retardée peut-être.

La durée ne paraît guère être différente de celle acquise par voie cutanée.

Voie intra-veineuse. — L'inoculation intra-veineuse de

lymphe vaccinale immunise totalement l'organisme. Une très faible quantité de lymphe (1 goutte pour le lapin) suffit à immuniser. L'immunité se produit sans lésions et plus rapidement que par toute autre voie, même la voie cutanée. Chez le lapin, elle est obtenue complète dès le cinquième jour.

Le cheval, surtout jeune, réagit à cette injection par une éruption généralisée comparable en tous points à celle du horse-pox; cette éruption se produit plus fréquemment qu'après vaccination sous-cutanée. Chez le lapin, dans les conditions normales, il ne se produit pas d'éruption; mais si quelques heures après l'inoculation on épile l'animal sur le dos à l'aide d'hydrosulfite de calcium, et que l'on excorie la peau à l'aide de papier de verre, on voit apparaître 4 heures après l'injection, dans la région ainsi irritée, des pustules confluentes de la peau qui diminuent au bout de 24 à 48 heures.

L'inoculation de la lymphe de ces pustules à la cornée de lapins a bien montré qu'il s'agissait d'une vaccine.

Chez le veau (Warlomont et Hugues, Strauss, Chambon et Ménard) et le chien (Dupuis), l'immunité se produit sans réaction.

L'injection directe dans les voies lymphatiques a été effectuée chez le cheval. Il s'est produit un horse-pox généralisé caractéristique, et l'immunité complète a été obtenue.

Voie pulmonaire. — L'absorption de virus vaccinal par les voies respiratoires rentre dans l'étiologie de horse-pox; elle produit sur le cheval une belle éruption cutanée.

Au point de vue expérimental, l'inoculation pulmonaire peut se faire par deux voies: par voie trachéale ou par inoculation directe, par piqûre.

Chez la génisse, cette inoculation pulmonaire amène l'immunité, mais sans produire de lésions. Il en serait de même chez le lapin, d'après Calmette et Guérin ; par injection intratrachéale ou par piqûre, l'immunité est complète sans lésions apparentes. Au contraire de ces auteurs, le professeur Bosc et Edouard Bosc, dans une communication à la Société de Biologie (1er mars 1902) ont montré que les injections intra-pulmonaires de vaccine s'accompagnent de lésions du poumon. Si le virus est introduit directement par piqûre, il se produit le cinquième jour, au point d'inoculation, un nodule du volume d'un petit pois. Dans les cas d'inoculation par voie intra-trachéale, le poumon est rempli de noyaux volumineux ressemblant à ceux de la clavelée.

Voie péritonéale. — Teissier, Duvoir et Gastinel ont immunisé des lapins par injection intra-péritonéale de lymphe vaccinale. L'immunité était acquise assez rapidement et était complète ; mais les auteurs se sont demandé si elle n'était pas due à une inoculation sous-dermique accidentelle. Comme nous le verrons plus loin, ils ont réussi à immuniser des lapins par l'introduction dans le péritoine de sacs de collodion renfermant de la lymphe vaccinale ; il n'était pas possible dans ce cas de penser à une inoculation sous-dermique.

Voie digestive. — Ces mêmes auteurs ont essayé d'immuniser par voie digestive. Il faut d'assez fortes doses : 1 gr. 20 de lymphe vaccinale. L'immunité est tardive et précédée dans certains cas, vers le douzième jour, d'un état passager d'hypersensibilité.

Voie cérébrale. — Calmette et Guérin ont injecté du vaccin directement dans la masse cérébrale. Ils ont obtenu l'immunité.

L'apparition de l'immunité, quelle que soit la voie d'inoculation, est progressive; elle commence à se manifester à une date plus ou moins éloignée de l'inoculation, suivant le mode de vaccinat et l'espèce, mais n'atteint son maximum que quelques jours après.

Elle apparaît le plus rapidement par voie intra-veineuse, un peu plus lente par voie cutanée ou sous-cutanée; très retardée par voie digestive, puisqu'au douzième jour, il y aurait même hypersensibilité. Le lapin est le plus rapidement immunisé, l'homme le plus lentement.

Toute introduction de virus vaccinal par voie cutanée, sous-cutanée ou viscérale, amène l'immunité de l'organisme tout entier. Il faut cependant faire exception pour la cornée. Nous allons étudier la question de l'immunité cornéenne, si la cornée participe à l'immunité générale et si l'inoculation cornéenne entraîne l'immunité de l'organisme.

RAPPORTS D'IMMUNITÉ ENTRE CORNÉE ET ORGANISME

Pour la plupart des auteurs (Prowazeck, Calmette et Guérin, Haaland, Hückel, Faschen, Süpple, Jörgens, Krauss et Volk, Nobl), la vaccination *cutanée, sous-cutanée* et *intra-veineuse* immunise tout l'organisme, sauf la cornée. Expériences effectuées surtout sur le lapin et le singe (Krauss et Volk) ont donné les mêmes résultats que chez la génisse.

Pour Hückel et Faschen, l'humeur aqueuse de l'œil immunisé, mélangée à la lymphe fraîche pendant 24 heures,

ne possède aucune propriété parasiticide, pas plus que le sérum de lapin vacciné à la cornée.

Les injections intra-pulmonaires, pleurales, péritonéales (Krauss et Volk) immunisent la peau mais non la cornée.

Cependant, par infection conjonctivale, Krauss et Volk ont réussi à immuniser la peau et la cornée du même côté; mais Prowazeck fait remarquer que si le virus avait été plus abondant, la cornée eût été probablement infectée.

Ces dernières années, quelques auteurs ont pu, *par inoculation cutanée, sous-cutanée* et *intravcineuse, vacciner la cornée.* Belin, expérimentant sur des lapins, montra que l'inoculation cutanée peut immuniser la cornée.

Pour lui, les échecs des auteurs s'expliquent par ce fait qu'ils n'immunisaient pas leurs animaux assez largement. De même, Bocchia a pu immuniser la cornée par inoculation cutanée, sous-cutanée et intra-péritonéale. Grüter a remarqué que la réaction de la cornée de lapins antérieurement vaccinés était nulle ou moins prononcée que chez les lapins non vaccinés; une simple égratignure vaccinale ne produit pas d'immunité cornéenne; mais l'infection conjonctivale communique l'immunité à la cornée. Pour Grüter, Süpple et Eissner, l'œil est immunisé après inoculation cutanée et sous-cutanée. L'inoculation intra-veineuse donne une plus forte immunisation. L'immunité de l'œil à la suite de l'immunisation générale du corps se montre dans toutes les parties de l'œil: dans la cornée, dans la chambre antérieure et en petite quantité aussi dans l'humeur aqueuse. Les anticorps parviennent par voie normale à la chambre antérieure, ainsi que sur la cornée, sans qu'une réaction spéciale sur l'œil soit nécessaire. L'infection primaire de la cornée provoque, selon la dose de l'infection et les dimensions de la surface vaccinée, une immu-

nité partielle ou générale de la cornée. Une extension de l'immunité à la chambre antérieure ou au tissu cutané n'a pu être prouvée.

Cette immunité ne se traduit pas toujours par une immunité cornéenne complète. Belin l'a cependant obtenue (10 jours après vaccination), mais en tous cas par un retard de l'apparition de l'ulcère et par le caractère fugace des lésions. La durée est moindre que celle de la peau. D'après Belin, l'immunité cornéenne serait complète 10 jours après la vaccination; du quinzième au vingtième jour, l'inoculation cornéenne produit des lésions, mais moins durables et plus légères que celles des témoins.

L'immunité disparaît du trentième au trente-cinquième jour.

Pour la plupart des auteurs, l'inoculation cornéenne n'amène aucune immunité du reste de l'organisme. Pour Prowazeck même, l'immunité est localement histogène, et l'on peut réinfecter d'autres portions de la cornée avec pus de même cornée.

Cependant, Kelsch (Acad. de méd., 23 juillet 1907) a vacciné un lapin par deux piqûres pratiquées sur la cornée; vacciné 12 jous après sur dos rasé et muqueuse naso-labiale, il ne donna « qu'une éruption à peine appréciable ». L'inoculation était restée à peu près stérile. L'expérience répétée chez le veau a donné les mêmes résultats: 10 piqûres sur chaque cornée; 7 jours après inoculation nulle sur le flanc. Cette expérience confirme les résultats obtenus par Strauss, Chambon et Ménard.

Camus vaccine deux lapins sur cornée droite; un mois après, les deux animaux furent vaccinés sur chacune des cornées, sur la muqueuse naso-labiale et sur la peau du dos. Les muqueuses et l'œil droit se montrèrent réfractaires,

l'œil gauche encore très sensible et la peau du dos partiellement réfractaire.

Rapport entre les cornées. — La vaccination d'une cornée ne produit aucune immunité de l'autre cornée. Pour Belin même, il y aurait hypersensibilité de l'autre cornée caractérisée par un iritis grave qui guérit cependant en dix jours.

Immunisation par inoculation de filtrat

Le virus vaccinal rentre dans la classe des virus filtrants, comme le virus claveleux. Les essais d'immunisation par filtrats ont été effectués surtout en Italie : Negri inocule la cornée de lapin avec le filtrat de Berkefed V, filtrat qui s'était montré stérile. L'inoculation a produit une pustule typique, mais en laissant 12 heures en contact, la pustule est moins volumineuse qu'avec virus non filtré. Cependant, vers 60-70 heures, on y a retrouvé les corpuscules de Guarnieri. Il est très difficile d'obtenir avec ce filtrat des pustules cutanées chez la vache ; mais le virus des pustules de la cornée de lapin reproduit des pustules chez le veau.

Casagrandi a obtenu l'immunité vaccinale par injection intra-veineuse ou sous-cutanée de pulpe filtrée à travers Berkefed W chez le chien, le mouton, la chèvre et l'âne. Cette immunité s'acquiert par injection de doses successives, croissantes ou non, à condition qu'il y ait 5 à 7 jours d'intervalle. L'injection en une seule fois de la dose totale n'a pas immunisé. L'immunité est prouvée par la réaction de Bordet et par l'échec de la revaccination avec du vaccin non filtré. L'immunisation par filtrat de pulpe est donc

possible; mais de plus grandes quantités sont nécessaires et les lésions sont moins nettes qu'avec un vaccin non filtré.

Immunisation par lymphe tuée

La vitalité du virus vaccinal n'est pas indispensable pour immuniser. L'inoculation de lymphe tuée soit par la chaleur soit par agents chimiques amènerait aussi bien l'immunité que l'inoculation de lymphe normale.

Le virus vaccinal est assez thermostabile; il est tué aux environs de 60°.

Krauss et Volk ont pu immuniser la peau du singe avec de la lymphe chauffée à 50° pendant une demi-heure. Süpple par injection intraveineuse d'un demi à deux cc. de lymphe chauffée à 60° pendant une heure, a pu produire l'immunité. Il en est de même pour Knôpfelmacher. L'inoculation sous-cutanée de virus chauffé à 58° a immunisé des lapins (Prowazeck). Le mélange de bile fraîche de lapin et de lymphe par parties égales (1 cc. de chaque) pendant six heures, a permis à Prowazeck d'immuniser deux singes par voie sous-cutanée.

Tous les auteurs cependant ne sont pas d'accord sur l'immunité conférée par la lymphe tuée. Janson et Tedeschi n'ont pas obtenu d'immunité par l'injection sous-cutanée de lymphe chauffée. Arnd n'a pu immuniser des lapins en se servant de vaccin inoculé par la chaleur ou par la bile fraîche. Prowazeck lui-même a inoculé la cornée de lapins albinos avec du virus chauffé une heure à 58°. Il n'a pas constaté de corps de Guarnieri typiqué, il n'a trouvé que des inclusions qui correspondent à des polynucléaires phagocytes par des cellules épithéliales. La cornée réinoculée l'a été avec succès.

Divers auteurs ont effectué des essais d'immunisation en se plaçant dans des conditions telles que le virus ne puisse agir directement sur l'organisme. Pour cela, ils se servaient de la méthode des sacs de collodion.

De Wœle et Sugg introduisent sous la peau d'un veau des sacs de collodion d'une contenance de 0,3 à 0,5 cc., renfermant du vaccin en suspension dans du bouillon. Les jours suivants, il se produit une réaction locale et une élévation thermique. Dans une première série d'expériences les sacs sont enlevés au bout de six à sept jours, dans une deuxième au bout de trois jours. Dans les deux cas, la vaccination de contrôle pratiquée le huitième-dixième jour, fut négative. La réaction locale débuta le deuxième jour et augmenta jusqu'au quatrième jour; elle atteint les dimensions d'un œuf de poule si l'on s'est servi de vaccin vieux; elle est trois fois plus forte si le vaccin est frais. Si on enlève les sutures et qu'on ouvre la plaie cutanée, le tissu œdématié laisse s'écouler une petite quantité de liquide séro-purulent, le liquide est plus franchement purulent si le vaccin est frais.

Teissier, Duvoir et Gastinel introduisent dans le péritoine de lapins, des sacs de collodion renfermant de la lymphe vaccinale. Deux séries d'expériences: dans la première dose faible de virus, immunité peu marquée, dans la deuxième, doses plus fortes deux à trois tubes de vaccin, immunité totale mais le dixième jour seulement, plus tardive que par une inoculation intrapéritonéale directe.

W. Knôpfelmacher a immunisé des enfants par injection de lymphe tuée. La lymphe était tuée par une température de 70° pendant demi-heure. Dans ces conditions il fallait des quantités relativement considérables de lymphe pour produire l'immunité. L'auteur suppose que la

température de 70° détruit les endotoxines qui doivent se trouver dans le vaccin.

Il eut donc recours à la température de 58° suffisante pour tuer le virus vaccinal. Vingt enfants furent traités par injection de 0,50 à 1 gramme de lymphe ainsi préparée. L'immunité a été constante après le neuvième jour, variable entre le deuxième et le neuvième.

CHAPITRE IV

MECANISME DE L'IMMUNITE

Pfeiffer croyait que l'immunité était due à la présence des parasites dans l'organisme. La disparition des germes amènerait la disparition de l'immunité. Les germes restent peu de temps dans l'organisme; de plus, il est possible d'immuniser soit par lymphe tuée, soit en se mettant dans des conditions telles que le virus ne puisse diffuser dans l'organisme. Les conceptions actuelles du mécanisme de l'immunité sont toutes différentes. Elles reposent sur la présence d'anticorps dans l'organisme. Mais, sur l'origine et le siège de ces anticorps, l'accord est loin d'être fait.

L'immunité vaccinale, d'après certains auteurs, dépendrait de la présence d'anticorps dans le sang. « L'immunité vaccinale, dépend des anticorps qui se forment dans le sang quelle que soit la voie d'introduction du vaccin. L'immunité générale est ensuite liée à l'immunité de certains organes notamment de la rate » (Casagrandi).

Pour Camus, l'immunité d'un tissu dépend du degré d'immunité des humeurs qui baignent ce tissu. Elle dépend donc en grande partie des corps bactéricides qui restent

dans le sérum. Pirquet a supposé l'existence dans le sang d'anticorps à action dissolvante sur le virus vaccinal.

Pour d'autres auteurs et en particulier pour Prowazeck, l'immunité vaccinale est une immunité cellulaire; ce sont les cellules et en particulier les cellules cutanées qui acquerraient cette immunité. «Celle-ci se conserverait comme propriété cellulaire quand les cellules se divisent et se régénèrent. Mais le phénomène intime de cette immunité nous est inconnu. Les anticorps des cellules sont plus compliqués et nous ne savons pas comment ils agissent » (Prowazeck). Pour Volpino les germes seraient immobilisés.

Ces deux théories faisant dépendre l'immunité uniquement des anticorps du sérum ou des cellules cutanées, nous paraissent trop exclusives. L'immunité vaccinale comprend deux phases:

Une première phase où la peau ne réagit plus à de nouvelles inoculations et où le sang est antivirulent.

Une deuxième phase où le sang n'est plus antivirulent et où la peau résiste encore à de nouvelles inoculations.

L'immunité n'est donc pas liée à la présence d'anticorps dans le sérum puisque pendant une période qui peut être longue le sérum n'est plus antivirulent et la peau est encore immunisée.

Elle n'est pas non plus une immunité uniquement cellulaire puisque l'existence des anticorps du sérum est prouvée par son action antivirulente *in vivo et in vitro*. Certes, cette immunité cellulaire existe; elle paraît la première et disparaît la dernière; mais il est une période où le sang lui aussi possède des anticorps. L'origine de ces anticorps est très discutée; pour Casagrandi ils viendraient de la rate. Pour Süpple, « dans le sang le virus ne rencontre pas de terrain favorable à son développement mais bien dans les

couches épithéliales; les anticorps sont produits par la semence locale ».

On peut très bien, connaissant l'affinité du virus pour le tissu cutané, admettre cette théorie que la culture locale amène l'ensemencement cutané d'où partent des anticorps dans le sang. Mais dans la vaccination non tégumentaire, il n'y a pas de culture locale; il faut donc admettre que le virus trop dilué ramené à la peau n'y cultive pas assez pour produire la pustulation (sauf chez le cheval très sensible), mais suffisamment pour l'immunité.

Pour certains auteurs même (Prowazeck), l'immunité serait toujours produite par une lésion tégumentaire qui passerait dans certains cas inaperçue.

CHAPITRE V

ALLERGIE VACCINALE

En 1893, Hervieux, dans une communication à l'Académie de médecine, démontra qu'il n'y avait pas de fausse vaccine dans l'acception littérale du mot; l'inoculation à de jeunes enfants du contenu de papules considérées comme pseudo-vaccinales produisit des pustules classiques.

Lemoine et Canedebat inoculèrent des génisses avec de la pulpe de papules vaccinoïdes à peine ébauchées, prises à 48 sources différentes; ils obtinrent 41 fois des pustules légitimes. « Les différents modes de réaction de l'organisme sont l'expression directe des phases décroissantes de l'immunité. »

V. Pirquet a repris cette question en 1906 et a décrit sous le nom d'allergie vaccinale un état tel de l'organisme vacciné qu'il réagit à une seconde vaccination par une lésion plus précoce et plus fruste.

Il a remarqué que la deuxième vaccination, quelques années après la première, est caractérisée quelquefois par une évolution plus rapide de l'éruption. Il a vacciné des enfants quelques mois après une première vaccination et a constaté qu'il n'existait pas d'immunité absolue: beau-

coup de sujets réagissent très légèrement et en 24 heures. L'auteur fait trois scarifications : deux avec de la lymphe, un simple témoin du traumatisme.

Il a constaté quatre modes de réaction :

1° Celle du trauma (25-42 heures) ;

2° Réaction vaccinale normale ;

3° Réaction aréolaire prématurée ; la papule atteint 20 millimètres et se dessèche le cinquième jour.

4° Réaction papuleuse prématurée, qui a même durée que la précédente, mais la papule ne s'élargit pas.

L'auteur ajoute qu'un tiers des revaccinations manquent par immunité locale.

Il s'est réinoculé plusieurs fois en trois ans ; dans tous les cas, il a obtenu une réaction prématurée aréolaire ou papuleuse.

Kelsch, Camus et Tenon ont observé qu'un très petit nombre de revaccinés donnent une réaction typique. La plupart donnèrent soit des papulo-vésicules, des papules ou des macules rouges légèrement indurées.

Très peu, 6 0/0, ne donnent qu'une réaction du trauma. « L'éruption est apparue de 12 à 24 heures après notre intervention, d'autant plus fruste, mais d'autant plus hâtive qu'il s'était écoulé le moins de temps depuis la dernière opération. » C'est la réaction précoce ou petite réaction de V. Pirquet.

Jullien : Un certain nombre de revaccinés présentaient au niveau de l'inoculation vaccinale différents degrés de réaction, depuis la macule aréolaire jusqu'à la vésicule, en passant par la papule.

D'après Henseval et Convent on ne doit jamais dire qu'une revaccination n'a pas été suivie de succès. D'autre part, tous les faits connus indiquent que l'immunité se fait graduellement et non brusquement. La réceptivité à

la vaccine suit naturellement une marche inverse. On peut voir tous les modes de réaction: macule, papule, papulo-vésicule, vésico-pustule, pustule. Une réaction locale très forte chez les revaccinés est occasionnée par une sensibilité exagérée et non par les impuretés du vaccin (Novotny). Les réactions de l'endroit vacciné dépendent en premier lieu de l'infection générale.

L'hypersensibilité de l'organisme vacciné vis-à-vis d'une revaccination est bien mise en évidence par les faits suivants:

Un vaccin rendu virulent par la chaleur ne donne aucune réaction chez les enfants et les adultes dans le cas de primo-vaccination; mais chez des revaccinés même adultes, il peut produire des symptômes décrits par V. Pirquet sous le nom d'allergie.

Knôpfelmacher, en 1910, a remarqué que si l'on fait une injection de vaccin à une personne non vaccinée, on n'aperçoit en général aucune réaction; rarement un érythème tout à fait faible. Par contre, les personnes qui ont été vaccinées ou qui ont eu la variole contractent, par suite de cette injection, un érythème plus ou moins fort ou bien de l'œdème, ou encore, mais plus rarement, une infiltration circonscrite.

Un singe mâle vacciné une première fois par injection sous-cutanée au niveau de la cuisse droite, est inoculé sur la face externe des deux cuisses. Nous avons constaté deux jours après des macules, plus nettes du côté injecté; elles ont disparu en deux jours. C'est là un cas très net de réaction fruste et précoce; il était intéressant de noter que le côté injecté a réagi plus fortement que l'autre: c'est un véritable cas d'hypersensibilité locale.

La revaccination est suivie d'effets et d'effets spécifiques d'autant plus prompts qu'elle est plus souvent réité-

rée, en vertu de l'hypersensibilité, de l'anaphylaxie vaccinale qu'elle crée dans l'organisme. Tous les modes de réaction peuvent être observés, depuis la simple macule apparaissant et disparaissant en quelques jours, jusqu'à la pustule typique. Ces différentes réactions ont deux caractères : la précocité et le peu d'isolement des lésions.

Ces deux caractères sont en rapport avec le degré d'immunité de l'organisme. L'interprétation de ces faits est encore discutée. Quel est le mécanisme intime de ces réactions ? Sont-elles dues à une hypersensibilité ou au contraire à la présence en plus grande quantité d'anticorps. Augmentent-elles l'immunité ?

Pour quelques auteurs, Pirquet notamment, ces réactions de revaccinations seraient dues à un état d'hypersensibilité vis-à-vis du virus vaccinal, à une véritable anaphylaxie. Supple n'admet pas le nom d'hypersensibilité introduit par Pirquet. Les symptômes de celle-ci ne représentent qu'un effet secondaire de l'immunité. Ils sont produits par les toxiques propres au virus vaccinal et ils ne se manifestent que lorsqu'il y a des lésions en grande quantité. Les lysines dissolvent les membranes des corpuscules du virus et le virus peut alors librement développer ses toxines. Plus on vaccine, plus la production des lysines est stimulée.

Pour Jullien, il ne s'agit pas là d'anaphylaxie. On ne peut comparer le virus vaccinal à un sérum. De plus, dans l'anaphylaxie, la réaction devrait être plus forte, alors qu'elle passe presque inaperçue. Ces petites réactions se produisent au moment de l'immunité. Gastinel et Teissier ont montré qu'elles se produisaient pendant la période antivirulente du sérum.

CHAPITRE VI

RECHERCHES PERSONNELLES

Dans une première série d'expériences, nous avons inoculé 4 lapins respectivement: à la conjonctive, à la peau, à la cornée et dans la trachée, et nous avons cherché, par une série d'inoculations postérieures, le degré et l'étendue de l'immunité produite par ces diverses inoculations.

Lapin 1. — Le 19 mai, inoculation sur pôle supéro-postérieur, de la conjonctive de l'œil droit, par scarifications. Les pustules commencent à apparaître deux jours après, et le 22, l'on constate une *réaction conjonctivale* assez vive et *quelques pustules*. Le 24, les pustules sont en voie de disparition.

Le 29, réinoculation par scarifications et piqûre sur le pôle postéro-supérieur de la cornée droite (du même côté que le premier) et sur la peau, au niveau du flanc droit, par scarifications.

Examiné les jours suivants, l'animal ne présente aucune pustule ni sur la cornée ni sur le flanc droit.

Le 6 juin: 17 jours après la première inoculation, nouvelles inoculations sur le pôle supérieur de la cornée gau-

che, par 2 piqûres sur le flanc gauche, par 3 placards de scarifications sur les deux lèvres supérieures.

L'inoculation aux lèvres ne donne rien.

Le 8 juin, on constate, au niveau des scarifications, de la rougeur et une légère surélévation; la dessiccation se produit le lendemain 9.

Au niveau de la cornée gauche, on constate, le 8, deux points blancs qui paraissent un peu plus nets le 9; le 10, on constate la présence de deux pustules très nettes; on prélève un fragment de la cornée au niveau d'une pustule. L'examen histologique montre une prolifération épithéliale très nette avec des corpuscules de Guarnieri.

L'inoculation conjonctivale a donc immunisé la cornée du même côté et la peau. Celle-ci, cependant, à une deuxième inoculation 18 jours après, a donné une légère réaction. La cornée du côté opposé ne semble pas avoir été influencée par l'inoculation conjonctivale.

Lapin 2. — Est inoculé *le* 18 *mai* par de larges scarifications sur le flanc gauche rasé, 3 placards de scarifications.

Les jours suivants, pustules très nettes, confluentes; le 26, dessiccation.

Le 29: Inoculation sur le pôle supérieur de la cornée droite par scarifications et piqûres et sur la narine supérieure droite. La narine n'a pas donné de réactions.

Le 1er et le 2 juin, légère opacité de la cornée droite, mais pas de pustules. Le 6 juin, on constate sur la cornée un point blanc entouré d'un halo dont l'interprétation est douteuse.

Le 6 juin, nouvelles inoculations sur le pôle supérieur de la cornée gauche par piqûres sur le flanc droit; trois placards de scarifications sur les lèvres supérieures, par piqûres.

La peau et les lèvres ne donnent aucune réaction. La cornée donne, dès le 8, deux points blancs qui deviennent de plus en plus nets jusqu'au 10; on enlève un de ces points.

L'inoculation à la peau a immunisé entièrement la peau et les muqueuses. La cornée droite a réagi tardivement et d'une façon très modérée. Il semble qu'il y ait eu là une immunité assez marquée.

La cornée gauche, vaccinée 17 jours après la première inoculation, donne une légère réaction. L'examen histologique montre un petit point de prolifération épithéliale très légère. Pas de corpuscules de Guarnieri.

Lapin 3. — Est inoculé le 19 mai par de larges scarifications sur la cornée droite et sur le limbe cornéen. Des pustules très nettes apparaissent les jours suivants.

Le 29, les pustules ont disparu.

Inoculations sur le pôle supérieur de la cornée gauche, sur le pôle inférieur de la *cornée droite*, sur le flanc droit.

La cornée gauche a donné une petite pustule.

La cornée droite n'a rien donné, ainsi que la peau.

Le 6 juin: Revaccination de la peau et de la narine supérieure droite. Réinoculation de la cornée droite sur le pôle supérieur par deux piqûres.

La peau et la narine ne donnent aucune réaction.

La cornée droite donne, le 8, deux points blancs qui deviennent plus nets jusqu'au 10, où l'on prélève un fragment.

L'inoculation cornéenne a conféré l'immunité à la peau; mais il se peut, les scarifications ayant été faites sur le limbe cornéen, que la conjonctive ait été inoculée en même temps; on n'a cependant rien constaté à son niveau.

La cornée droite, inoculée le 19, puis réinoculée le 29, est immunisée complètement. Cependant, le 6 juin, la cornée droite est réinoculée et donne deux points blancs.

L'examen histologique montre une prolifération épithéliale très nette, avec corpuscules de Guarnieri de grande taille, mais pas très nombreux, dans des vacuoles protoplasmiques.

Lapin 4. — *Le* 26 *mai,* injection intratrachéale d'une goutte de vaccin diluée dans 1 cc. de sérum physiologique. Surveillé de très près les jours suivants, il n'a présenté rien de particulier, sauf une légère augmentation des mouvements respiratoires.

Le 6 *juin,* inoculations : sur le pôle supérieur de la cornée gauche, vers la pupille, par trois piqûres; sur le flanc gauche, par trois placards de scarifications; sur les narines droite et gauche.

Les narines ne présentent, les jours suivants, aucune réaction.

La peau présente, le 8 juin, de la rougeur avec de légères surélévations; on en prélève un fragment. L'examen montre une prolifération épithéliale avec karyokinèse abondante.

Corpuscules de Guarnieri pas très abondants.

La cornée présente deux points blancs qui deviennent très nets le 10 juin; ils sont entourés d'un halo. On en prélève un ce jour-là. L'examen montre de très nombreux corpuscules à des stades divers de développement.

Le 20 *juin:* inoculations par scarifications et badigeonnage sur flanc droit rasé. Le 23, petites pustules (on en prélève une) qui se dessèchent le 25.

L'examen montre une prolifération épithéliale avec karyokinèse jusqu'au niveau des glandes sébacées; prolifé-

ration de l'épithélium de surface, également très marquée par places. Quelques corpuscules, mais à rechercher très attentivement.

Le 27 juin, cicatrice blanche au niveau des scarifications. Le même jour, inoculation par scarifications sur le flanc droit rasé.

Le 29, pas de réaction; l'animal maigrit.

Le 30, surélévation et rougeur; on prélève une papule. L'examen montre une prolifération épithéliale légère avec karyokinèse aussi abondante que la première fois. De très fins corpuscules dans les proliférations profondes.

L'injection intratrachéale ne paraît pas avoir influencé la réaction cornéenne. Par contre, la réaction cutanée a été moins nette, bien que l'examen histologique ait montré nettement qu'il y avait eu vaccination. Ce qu'il y a d'intéressant chez ce lapin, c'est que deux inoculations postérieures ont donné un résultat positif moins net toutefois pour la troisième que pour la deuxième. L'examen histologique a confirmé ces résultats. Il semble que cet animal ait été peu immunisé après une revaccination, l'immunité aurait été plus marquée après une deuxième et troisième inoculations.

Lapin 5. — Le 16 juin, injection sous-cutanée (peau du ventre) d'un petit tube de vaccin dilué dans trois quarts de centimètre cube d'eau distillée.

Ne présente rien de particulier.

27 juin: Inoculation par scarifications sur le flanc droit rasé. Le 29, on constate une légère surélévation au niveau des scarifications. Le 30, très belles pustules qui se dessèchent quelques jours après.

L'injection sous cutanée n'a amené aucune immunité

Lapin 6. — Ce lapin fut inoculé le 16 juin sur le flanc gauche rasé par badigeonnage et scarifications; il présenta le 18 de très belles pustules qui se desséchèrent le 20.

Le 25, il meurt avec convulsions tétaniformes. Rien à l'autopsie.

Lapin 7. — Le 16 juin, inoculé par ponction à la partie supérieure de la cornée gauche et par quelques scarifications en arrière.

Le 28, opacité de la cornée au niveau de la ponction et des scarifications.

Le 20, grosses pustules, leucémie.

Le 23, les pustules sont encore nettes; la leucémie est en voie de disparition.

Le 25, les pustules sont en voie de disparition.

Le 27, on constate une petite surélévation blanchâtre à la place de chaque pustule; la leucémie disparait petit à à petit.

Le même jour, inoculations: sur le flanc droit rasé par scarifications, sur la cornée droite, pôle supérieur.

Le 29, rien. Le 30, au niveau de la peau, une légère surélévation, mais sans rougeur. Le résultat est douteux. Au niveau de la cornée, opacité du pôle supérieur. Pustules très nettes.

L'inoculation cornéenne paraît avoir dans ce cas immunisé la peau. Le résultat a été douteux, mais en tous cas il y a diminution très nette de la réaction. Si donc l'immunité n'est pas totale, elle est du moins partielle. L'autre œil n'a pas été influencé.

Lapin 13. — Le 19, inoculé par larges scarifications sur le flanc gauche rasé avec vaccin stérilisé à l'essence de girofle.

Le 20, légère surélévation le long des scarifications.

Le 23, papules pas très nettes; on prélève un fragment.

Le 25, dessiccation.

Le 27, réinoculation sur le flanc droit par scarifications avec vaccin glycériné.

Le 29, rien. Le 30, légère surélévation avec caractères douteux.

L'étude histologique du fragment enlevé a montré qu'il n'y avait aucune réaction.

Dans une troisième série d'expériences, nous avons utilisé le sang ou le sérum des lapins 1, 2 et 3, qui avaient été fortement vaccinés, pour étudier le pouvoir antivirulent du sang.

Lapin 10. — Le 17 juin, injection dans la veine de l'oreille de 5 cc. de sang du cœur du lapin 1, mélangé avec extrait de sangsue.

Le lendemain 18, inoculation par 14 scarifications sur le flanc droit.

Le 20, les pustules sont très nettes; elles commencent à se dessécher le 23.

Le 27, réinoculation sur le flanc gauche.

Le 29, on constate une légère surélévation au niveau des scarifications; le 30, la surélévation est plus nette et s'accompagne de rougeur. Elle disparaît les jours suivants.

Ce lapin, qui maigrissait depuis le 23, est mort le 3 juillet en contractures. L'autopsie ne révèle rien.

5 cc. de sang de lapin cependant fortement vacciné n'ont pas immunisé 24 heures avant l'inoculation. Ce résultat confirme nettement les expériences de Camus. La dose injectée (5 cc.) est trop faible pour un lapin de 2 kilos.

Lapin 11. — Le 17, injection dans la veine de l'oreille de 13 cc. de sang du cœur du lapin n° 2 mélangé à l'extrait de têtes de sangsues.

Le 18, inoculation par 14 scarifications sur le flanc gauche. Le 20, pustules petites mais très apparentes. Le 23, on constate de très petites pustules encore rosées en voie de dessiccation.

On prélève un fragment. L'examen montre une prolifération épithéliale très active avec karyokinèse; vacuolisation périnucléaire. Quelques corpuscules de Guarnieri.

Le 27, cicatrisation totale avec petite cicatrice blanche. Le même jour, réinoculation sur le flanc droit rasé par scarifications. Le 29, légère surélévation au niveau des scarifications, plus nette le 29, s'accompagne de rougeur. On prélève un fragment: nodules de prolifération épithéliale avec karyokinèse, disséminés.

Corpuscules de Guarnieri douteux.

Le peu d'intensité de l'éruption montre bien que 13 cc. de sang amènent une immunité partielle.

Lapin 12. — Le 19 juin, injection dans la veine de l'oreille de 18 cc. de sérum du lapin 3. Le lendemain 20 juin, inoculation par scarifications sur le flanc gauche.

Le 23, on constate une légère rougeur sans surélévation; on prélève un fragment.

L'examen histologique montre une prolifération épithéliale bien moins forte que dans les cas précédents, karyokinèse moins prononcée.

Les corpuscules de Guarnieri sont assez rares.

La réaction épithéliale s'accompagne de réaction conjonctive. Quelques globes épidermiques.

Le 25, la dessiccation commence.

Le 27, il existe une petite cicatrice blanche en pointillé au niveau de chaque scarification. Réinoculation le même jour sur le flanc droit.

Le 29, rougeur, mais sans surélévation; dessiccation le lendemain.

Singe femelle. — Le 16 juin, inoculation par 14 scarifications sur face interne de la cuisse droite après rasage, par 10 scarifications sur peau du ventre à droite.

Le 17, on constate une légère surélévation au niveau de chaque scarification, qui devient plus nette le lendemain.

Le 20, très belles pustules au niveau de toutes les scarifications avec zone lymphogène très nette. La dessiccation commence le 23.

Le 30 juin, réinoculation sur la face interne de la cuisse droite, de la cuisse gauche et sur la peau du ventre.

Le 2 juillet, légère rougeur au niveau des scarifications qui disparaît les jours suivants.

De cette expérience, il ressort d'abord que le singe est un excellent animal vaccinifère. Les pustules sont très belles, beaucoup plus que chez le lapin, où le résultat est parfois douteux et où il faut recourir à l'examen histologique. La première vaccination a complètement immunisé la peau; la seconde n'a donné que des macules absolument comparables à la petite vaccination de Pirquet.

Singe mâle. — Reçoit le 16 juin une injection d'un petit tube de vaccin dilué dans 1 cc. d'eau distillée à la face interne de la cuisse droite.

Les jours suivants, l'état général est un peu moins bon; moins d'entrain, diminution d'appétit.

Le 20 juin, on constate au niveau du point injecté une grosse induration avec lymphangite. Cette masse indurée augmente légèrement; le 23, elle se circonscrit; elle atteint en ce moment le volume d'une petite noix; elle est très rouge.

Ce nodule diminue progressivement et le 30 il a complètement disparu ; il ne reste qu'une légère induration.

Ce jour-là, l'animal est inoculé sur la face interne de chaque cuisse par cinq scarifications. Le 2 juillet, légère surélévation et rougeur au niveau des scarifications plus marquée sur la cuisse droite que sur la gauche. Diminue le lendemain et se dessèche le 4 juillet. Ce jour-là, inoculation de la cornée gauche.

Le 7 juillet, macules au niveau de trois scarifications sur la cuisse gauche.

Le 8, ce sont de véritables papules.

Le 10, la surélévation est plus marquée ; la rougeur a diminué un peu.

Les jours suivants, diminution, sauf pour une, qui persiste très nette le 13 juillet. Pas de réaction cornéenne.

La cornée a été complètement immunisée par l'injection sous-cutanée. La peau a réagi précocement et d'une manière fruste : cas typique de petite réaction. Ce qu'il y a surtout à remarquer, c'est que la réaction cutanée a été plus marquée du côté injecté.

La présence dans le sang de substances antivirulentes n'est pas admise par tous les auteurs. Nous n'avons pu effectuer à ce sujet que trois expériences mais nous pouvons en tirer des conclusions précises. Le pouvoir antivirulent du sang est décelable *in vivo*, mais avec de fortes doses. Il nous a fallu injecter 17 cc. de sérum pour obtenir un certain degré d'immunité. C'est la confirmation des résultats que Camus avait obtenus lors de ses dernières expériences à ce sujet chez le lapin.

Presque tous les auteurs sont d'accord pour admettre que l'immunité vaccinale s'obtient par inoculation du vi-

rus quelle que soit la voie d'introduction, sauf peut-être pour l'inoculation cornéenne. Il résulte de nos expériences que l'inoculation cutanée amène une immunité complète de la peau et des muqueuses.

Mais il n'en est plus de même par injection intratrachéale et sous-cutanée. Certes, il y a eu immunité; mais elle a été loin d'atteindre le degré de l'immunité consécutive à l'inoculation cutanée. Les lapins ont réagi moins fortement qu'après une première vaccination mais beaucoup plus nettement qu'après une immunisation par voie cutanée. Le singe immunisé par injection de vaccin a donné huit jours après la revaccination cutanée, une réaction typique au niveau de trois scarifications.

La participation de la cornée à l'immunité générale après inoculation cutanée et sous-cutanée est fortement discutée. Nous n'avons pu effectuer à ce sujet que deux expériences, une sur le lapin et une sur le singe. Il en résulte très nettement que la cornée participe à l'immunité générale. Chez le lapin, l'immunité n'est pas complète; la cornée réagit, mais légèrement. Chez le singe, au contraire, l'immunité est absolue. Nous nous rallions à ce sujet à l'opinion de Belin, Bocchia et Grüter, contrairement à celle de Prowazeck et d'un grand nombre d'auteurs.

Certains auteurs (Kelsch, Béclère, Chambon et Ménard, etc.) admettent que l'inoculation cornéenne entraîne l'immunité générale. Pour d'autres, Prowazeck surtout, l'immunité cornéenne ne serait même pas complète; on pourrait revacciner d'autres portions de la même cornée. Des deux expériences effectuées à ce sujet, l'une nous a donné une immunité absolue de la peau et des muqueuses après inoculation cornéenne; dans une deuxième l'immunité n'a pas été absolue, mais très nette cependant.

Si nous revoyons toutes nos expériences au point de

vue des lésions de revaccinations, nous constatons que l'immunité absolue est rarement obtenue. Les animaux ont toujours réagi aux revaccinations, réactions d'autant plus frustres que les inoculations antérieures avaient été plus nombreuses (exp. 4). Ces « petites réactions » ont été surtout très nettes chez le singe, très bon animal vaccinifère.

CONCLUSIONS

I. Le sang d'un animal vacciné possède des propriétés immunisantes, en petite quantité mais cependant décelables *in vivo*.

II. L'immunité est acquise par toute inoculation de virus ; mais beaucoup plus marquée après inoculation cutanée qu'après injections sous-cutanée ou intratrachéale.

III. L'inoculation cutanée ou sous-cutanée entraîne un certain degré d'immunité de la cornée.

IV. La vaccination cornéenne immunise de même très nettement la peau et les muqueuses.

V. L'immunité absolue n'existe pas ; les animaux réagissent presque toujours aux revaccinations par des lésions légères, précoces et fugaces.

BIBLIOGRAPHIE

Arndt. — Studien ober immunitât und Morphologie bei Vaccine Centralb. f. Bakter. Orig., t. XLVII, p. 2, 1908.

Béclère. — De l'immunité vaccinale. Acad. de médecine, 17 décembre 1895.

Béclère, Chambon et Ménard. — Etudes sur l'immunité vaccinale. Annales de l'Institut Pasteur: 1er mémoire, 1896, p. 1; 2e mémoire, 1898, p. 837; 3e mémoire, 1899, pp. 81 et 123.

Belin (M.). — Des réactions vaccinales de la cornée. Revue internationale de la vaccine, t. I, p. 1, juillet-août 1910.

Beumer et Peiper. — Zur Vaccine-Immunitât. Berl. Klin. Wochenschr., 1895, p. 735.

Bouhia (I.) — Contributo allo studio della immunita vaccinica corneale. Riv. di Ig. e di San. publ., t. XXII, 16 octobre 1911.

Benoit et Roussel. — De la vaccine jennérienne chez le cobaye. C. R. Société de biologie, 1901, p. 700.

Calmette et Guérin. — Recherches sur la vaccine expérimentale. Annales de l'Institut Pasteur, 1901, p. 161.

Camus (L.). — De l'action antivirulente des humeurs des animaux vaccinés. Journal de physiol. et pathol. générales, t. X, f. 3, p. 555, 1908.

— De l'influence du temps sur l'activité antivirulente des humeurs des animaux vaccinés. C. R. Acad. des sciences, 21 juin 1909.

— Immunité vaccinale active et immunité vaccinale passive. C. R. Soc. de biologie, t. LXXIII, 1912, 20 juillet.

— De la valeur de l'immunité vaccinale passive. C. R. Acad. des sciences, t. CCV, 1er et 16 juillet 1912.

— De l'action curative du sérum virulicide. C. R. Soc. biologie, t. LXXIII, 27 juillet 1912.

Casagrandi (O.). — Immunisation par voie sous-cutanée et intraveineuse avec filtrat Berkefeld W. de pulpe vaccinale. Ann. d'Igiène sperim., t. XVIII, f. 4, 1907.

— Su alcune questioni relative all' immunita antivaccinale ottenuta col vaccino filtrate attraverso le Berkefeld W. Ann. d'Igiene sperim., t. XIX, f. 3, p. 305.

Chauveau. — Contribution à l'étude de la vaccine originelle. Rev. de médecine et de chirurgie, av. 1877.

Dunn (C.-L.). — Note on complement deviation in the serum of vaccinated calves. Indian med. Gaz., t. XLVII, 1912.

Elmassian. — Contribution à l'étude de la cornée vaccinée de lapin. Centralblatt f. Back, heft 2, 1909.

Freyer (M.). — Sérum immunisant contre la lymphe vaccinale. Centralb. f. Back, t. XXXVI, 28 mai 1905, p. 272.

Gruter. — Ueber den Anteil der Kaninchencornea an der Allgemeinen Vaccineimmunität. Münch. med. Wochenschr., 1910, p. 1855.

— Kritisch experimentelle Studie über die Vaccineimmunität des Auges und ihre Beziehungen zum Gesamtorganismus. Archiv. für Augenheilkunde, t. L, f. 3 et 4.

Henseval et Convent. — Contribution à l'étude de la vaccine expérimentale. Revue intern. de la yaccine, janvier-fév. 1911, n° 4, p. 359.

— Recherches sur l'immunité vaccinale. Bulletin Acad. royale de médecine, Belgique, t. XXVI, f. 4 et 5.

Hllava. — Le sérum vaccinal et son action. Analysé in Centralb. f. Back., t. XVIII, 1895, p. 470.

— Recherches sur le sérum des animaux vaccinés variolisés et vaccinés variolisés. Auto-refer. in Centralb. f. Backt., t. XIX, 1896, p. 959.

Jeannin (C.). — Les résultats des vaccinations des nouveau-nés. Presse médicale, 1911, 60.

Jacobson (G.). — Développement de pustules vaccinales au niveau de points d'inoculation anciens à l'occasion d'une nouvelle vaccination. C. R. Soc. biologie, t. LXIV, 30 janv. 1908.

Jullien (M.). — Sur la nature et la valeur des réactions certaines dans les revaccinations; essai d'interprétation. Journal de physiologie et pathologie générale, mars 1910.

Jörgens. — Charite Ann., t. XXIX, p. 127, 1905.

Kingoux. — Immunité vaccinale. Sanit. Repports U. S. Marine Hosp. service, Washington, 1895.

Knôpfelmacher. — Revaccination der Kaninchencornea Verh. d. Ges. f. kinderheilk Côln, 1908, Wiesbaden, 165.

Kraus, Volk (R.) et Nobl (G.). — De l'immunité régionale dans la vaccine. Wien. Klin. Woch., t. XIX, 23 et 31 mai.

Landmann. — Substances immunisantes du sérum sanguin des varioleux et des vaccinés. Zeistchr. f. Hygiène, 28, 1895.

Mulas (M.). — Sulla presenza del virus vaccinico negli organi dei conigli inoculati con virus vaccinico sulla cute. Soc. med. de Cagliari, bull. 4, 1908, p. 133.

Nobl (G.). — D'un moyen de vacciner par insertion sous-cutanée. Wien. Klin. Woch., t. XIX, 9 août 1906.

Nourney. — Allergie. Wien. Med. Wochenschr., 1911, 29.

Novotny (J.) und Schiek (B.). — Vaccineinfection des kaninchens durch intracutane kuhpockenlymphe. Zeitschrift für Immunitâsforchung Orig., 1910, t. V, n° 6.

Pirquet (Von). — La réaction prématurée dans la vaccination. Wien. Klin. Woch., t. XIX, 12 août 1906.

— Die Dappelreaction bei der Kuhpockenimpfung. Münch. Med. Wochenschr., 1911, p. 937.

— Ueber die verschiedenen Formen der allergischen reaction bei der revaccination. Zeitschr. f. Immunitâtsforschung u. experim. Therapie, t. X, n° 1-2.

Prowazeck (V.). — Weitere Untersuchungen über das Vaccinensis. Centralbl. f. Backt. Orig., t. LXI, f. 1, 1910.

— Article Vaccine in Handbuch der pathogenen Protozoen, 1911.

Sternberg. — Immunité vaccinale. A. Manuel of Bacteriology, New-York, 1892, p. 262.

Strauss, Chambon et Ménard. — Recherches expérimentales sur le vaccin chez le veau. C. R. Soc. de biologie, 22 décembre 1890.

Raynaud (Maurice). — Etude expérimentale sur le rôle du sang dans la transmission de l'immunité vaccinale. C. R. Acad. des sciences, 1877, 5 mars.

— De l'infection et de l'immunité vaccinale. Bull. Ac. de médecine, 1878, p. 878.

Rembold. — Centralblatt f. Bacteriologie et Parasit, 18, n° 4-5.

Süpple. — Die Vaccineimmunitât. Archiv. f. Hyg., 1909, Bd 68, heft 13.

Süpple und Eisner (G.). — Zur Frage der Beteiligung der Kaninchen cornea an der allgmeinen vaccine immunitât. Centralb. f. Back. Preg., t. IX, nos 3 et 5.

Teissier, Duvoir et Gastinel. — Vaccinations expérimentales non tégumentaires chez le lapin. C. R. Soc. biologie, t. LXXIII, 13 juillet 1912.

Teissier et Gastinel. — De la réaction de fixation dans la vaccine et la variole. C. R. Soc. de biologie, t. 73, 27 juillet 1912.

De Waele et Sugg. — Sur la production de l'immunité par la méthode des sacs de collodion. C. R. Soc. de biologie, t. LVII, 4 décembre 1905.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 17 juillet 1914.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 16 juillet 1914
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leur enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !